

岡山県における新生児マス・スクリーニング — 20年間の成績とその評価 —

井上 豊治¹ 森 忠繁² 市場 洋三³

¹川崎医療短期大学 第一看護科

²岡山県環境保健センター

³国立岡山病院小児医療センター

(平成9年9月17日受理)

Newborn Mass-screening in Okayama Prefecture — Results from Twenty Years' Examination and Their Evaluation —

Bunji INOUE¹, Tadashige MORI² and Yozo ICHIBA³

¹The First Division, Department of Nursing,
Kawasaki College of Allied Health Professions

²Okayama Prefectural Institute for Environmental
Science and Public Health

³Department of Pediatrics, Okayama National Hospital
(Accepted on Sep. 17, 1997)

Key words: 新生児マス・スクリーニング, 先天性代謝異常症,
先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症), 先天性副腎過形成症

概 要

岡山県では、昭和52年度から平成8年度までの20年間に440,721人の新生児が先天性代謝異常症等のスクリーニング検査を受けた。その結果、フェニルケトン尿症4、楓糖尿症2、ガラクトース血症(Ⅲ型)12、先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)97、先天性副腎過形成症(CAH)13の患児が発見された。各疾患別の患者発見率・異常遺伝子頻度は、全国集計と比較して大差がなかった。

各疾患別検査成績評価のための敏感度、特異度、偽陽性度、偽陰性度はいずれも良好で、非原発性クレチン症1例のほか、患者の見逃しはなかった。疑陽性による再検率は、全国平均とほぼ同レベルであった。検体不備による再受検率は良好であり、低体重児の再受検率にも、最近著しい向上がみられた。患児の精神運動発達は概ね良好な経過が観察された。

以上の結果から、本県における新生児マス・スクリーニングは順調に進行していることが示唆された。しかし患者のフォローアップ体制の強化、内部精度管理システムの確立等については、改善や今後の新たな取り組みが必要である。

1. 緒 言

新生児マス・スクリーニングは、先天性代謝異常症等の早期発見・早期治療により、精神薄弱等の心身障害発現の防止を目的とする事業で

ある。わが国では昭和52年度にフェニルケトン尿症、楓糖尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症及びガラクトース血症の5疾患のスクリーニングが開始された。次いで昭和54年度より先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)が加わ

り、さらに昭和63年度には先天性副腎過形成症 (Congenital adrenal hyperplasia: CAH) が追加され、スクリーニング対象疾患は7疾患となった。一方、平成4年10月にヒスチジン血症が対象から除外され、現在6疾患についてスクリーニングが行われている。

岡山県では全国に先駆け、昭和41年から10年間にわたってフェニルケトン尿症の新生児スクリーニングが行われた。昭和52年の全国実施から平成8年度末までに約44万人の新生児がスクリーニング検査を受け、上記6疾患について128人の患児が発見された。本報はスクリーニング開始20年目を迎え、岡山県におけるスクリーニング事業の実施状況と検査成績について述べるとともに種々の問題についても触れ、母子保健の一層の向上に資することを目的として総合的な評価を試みたものである。

2. 方 法

1) 検査対象及び検査材料

厚生省の「先天性代謝異常検査等実施要綱」及び「岡山県先天性代謝異常等予防対策事業実施要綱」に基づき、昭和52年4月から平成8年3月までの期間中に県下で出生した新生児を対象とした。検査材料には、所定の採血濾紙に採血された乾燥血液を用いた。

2) 対象疾患

本報で取り扱うスクリーニング対象疾患は、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症及びCHAの7疾患のうち、ヒスチジン血症を除く現行6疾患とした。

3) 検査方法

(1) アミノ酸代謝異常検査

フェニルケトン尿症、楓糖尿症及びホモシスチン尿症の一次検査はガスリー法 (Bacterial inhibition assay: BIA)¹⁾で行った。その結果、異常値を示す検体については高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による二次検査²⁾を行い、フェニルアラニン (Phe)、ロイシン (Leu)、メチオニン (Met) を測定した。

(2) ガラクトース血症検査

ガラクトース血症については、一次検査でボイトラー法³⁾とペイゲン法^{4,5)}を併用した。

二次検査では酵素法 (藤村法)⁶⁾によるガラクトース及びガラクトース-1-リン酸の測定と簡易スポットテストによるUDP-ガラクトース-4-エピメレース (エピメレース) 活性の測定⁷⁾を行った。

(3) クレチン症検査

クレチン症のスクリーニング検査は、昭和54～62年度は Radioimmunoassay (RIA) 法で、昭和63～平成元年度は時間分解蛍光免疫測定法 (Time-resolved fluoroimmunoassay: TR-FIA)⁸⁾で、平成2年度以降は Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法⁹⁾で、それぞれ血中の甲状腺刺激ホルモン (TSH) を測定した。

(4) CHA 検査

CAH の一次検査は ELISA 法¹⁰⁾—直接法による17 α -ヒドロキシprogesterone (17-OHP) の測定を行い、同抽出法で確認試験を行った。

4) 使用機器

スクリーニング検査に使用した機器及び現在使用中の機器は次のとおりである。

アミノ酸代謝異常検査：パンチインデクサー (セントラル科学貿易)、高速液体クロマトグラフィー LC-3A (島津製作所)、日立高速アミノ酸分析計 L-8500 (日立製作所)

ガラクトース血症検査：島津ディジタル分光蛍光光度計 RF-510 (島津製作所)、FUNA-UV ライト SL-800G (フナコシ薬品)

クレチン症検査：オートウェル- γ -システム アロカ ARC-500 (アロカ)、自動分注器アロカ ARS-3TI (アロカ)、遠心分離機日立5 PR-5 (日立製作所)、アーカス蛍光光度計1230 (LKB)、プレート洗浄器1296-024 (LKB)、イムノリーダー NJ-200 (日本インターメッド)、データ処理装置 NEC・9801 VX ほか (NEC)

CAH 検査：上記イムノリーダー及びデータ処理装置、バイアルミキサー VIX-100 (大洋科学工業)

5) 試薬及び試薬キット

アミノ酸代謝異常症及びガラクトース血症検査用の試薬類は、市販品を用いて自家調製したものを使用した。

そのほか使用したキットは次のとおりである。

クレチン症検査 RIA 法：ファデバズドライ

スポット TSH テスト（ファルマシア塩野義製薬）、TSH「コーニング」RIA キット（チバ・コーニング・ダイアグノスティックス社）、TR-FIA 法：「デルフィアスクリーニング TSH キット」（ファルマシア）、ELISA 法：「ENZAPLATE-N-TSH」（チバ・コーニング・ダイアグノスティックス社）

CAH 検査：「ENZAPLATE-N-OHP」（チバ・コーニング・ダイアグノスティックス社）

6) 判定基準

測定値の判定は、厚生省の指針に基づいて作成された「岡山県先天性代謝異常等予防対策事業実施要綱」に示す基準にしたがった。

3. 結 果

1) 検査実施状況

表 1 に岡山県における新生児マス・スクリーニングの実施状況を示す。フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症の 4 疾患を含む代謝異常検査の受検者総数は 440,721 人で、このうち 99.20 % が正常と判定されたが、疑陽性で再検査を要したものの 3,021 人（受検者総数の 0.69 %）、スクリーニング陽性で精密検査を要したものの 317 人（同 0.072 %）、経過観察 209 人（同 0.047 %）であった。クレチン症については期間中の受検者総

数 385,514 人で、このうち 99.07 % が正常と判定されたが要再検者 3,170 人（受検者総数の 0.82 %）、要精検者 357 人（同 0.093 %）、経過観察 44 人（0.011 %）であった。

CAH の受検者総数は 159,851 人で、このうち 99.76 % が正常と判定され、要再検者 321 人（受検者総数の 0.20 %）、要精検者 49 人（同 0.031 %）、経過観察 7 人（同 0.0044 %）であった。

上記要精検者のうち、精検の結果対象疾患患者と診断されたものはフェニルケトン尿症 4 人、楓糖尿症 2 人、ガラクトース血症（Ⅲ型エピメレース欠損症）12 人、クレチン症 97 人、CAH 13 人で、計 128 人であった。ホモシスチン尿症は 1 例も発見されていない。

表 2 は、新生児マス・スクリーニングによる対象疾患患者の発見率及び異常遺伝子頻度を示したものである。本県ではこれまでにホモシスチン尿症が発見されておらず、次いで楓糖尿症の発見率が低い。一方、クレチン症の発見率は本県及び全国集計ともに最も高く、他の疾患については両者の間に大差はみられない。

2) 初回受検率、再検受検率及び精検受検率

表 3 は、昭和 59 年～平成 8 年度の期間中の岡山県における新生児の出生数とスクリーニング検査初回受検者数（率）、要再検者中の再検受検

表 1 岡山県における新生児マス・スクリーニング実施状況

区 分	対象疾患名	スクリーニング検査結果			精 検 結 語	
		要 再 検	要 精 検	経過観察	疾 患 名	患者数
先天性代謝異常検査 受検者数 440,721人	フェニルケトン尿症	268	44		フェニルケトン尿症 高フェニルアラニン血症	4 4
	楓 糖 尿 症	529	25		楓 糖 尿 症	2
	ホモシスチン尿症	355	85		ホモシスチン尿症	0
	ガラクトース血症	1,869	163		エピメレース欠損症	12
小 計		3,021 (0.69%)	317 (0.072%)	209 (0.047%)		22
クレチン症検査 受検者数 385,514人	クレチン症	3,170 (0.82%)	357 (0.093%)	44 (0.011%)	クレチン症	97
					一過性甲状腺機能低下症	13
					一過性高 TSH 血症	71
先天性副腎過形成症検査 受検者数 159,851人	CAH	321 (0.20%)	49 (0.031%)	7 (0.0044%)	CHA	
					21-水酸化酵素欠損症	12
					3β-HSD 欠損症	1

平成 8 年度末現在

表2 新生児マス・スクリーニングによる患者発見率及び異常遺伝子頻度

疾 患 名	岡 山 県*			全 国**		
	患者数	発 見 率	異常遺伝子頻度	患者数	発 見 率	異常遺伝子頻度
フェニルケトン尿症	4人	1/110,200	3.01×10^{-3}	316人	1/78,400	3.57×10^{-3}
楓 糖 尿 症	2	1/220,400	2.13×10^{-3}	56	1/442,400	1.50×10^{-3}
ホモシスチン尿症	0	0	0	147	1/168,500	2.44×10^{-3}
ガラクトース血症	12	1/36,700	5.22×10^{-3}	647	1/38,300	5.11×10^{-3}
先天性甲状腺機能低下症	97	1/4,000	—	4,214	1/5,100	—
先天性副腎過形成症	13	1/12,300 ^{a)}	9.02×10^{-3}	592	1/16,700 ^{a)}	7.74×10^{-3}

* 受検者数440,721人(昭和52～平成8年度),但し先天性甲状腺機能低下症受検者数385,514人(昭和54～平成8年度),先天性副腎過形成症受検者数159,851人(昭和63～平成8年度)

** 受検者数24,775,377人(昭和52～平成7年度),但し先天性甲状腺機能低下症受検者数21,444,421人(昭和54～平成7年度),先天性副腎過形成症受検者数9,894,615人(昭和63～平成7年度)

a) 有意差あり($P < 0.01$),他の疾患については有意差なし($P > 0.05$)

表3 初回受検率,再検受検率及び精検受検率

(昭和59～平成8年度)

出 生 数	261,167人	
初回受検者数(率)	266,570人	(102.06%)
要 再 検 者 数	4,279人	
受 検 者 数 (率)	4,251人	(99.35%)
未 受 検 者 数 (率)	28人	(0.65%)
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 死亡 9, 住所・転居先不明 8, 県外からの里帰り 5, 受検拒否 3, 転出 2, 直接精検へ 1 </div>		
要 精 検 者 数	522人	
受 検 者 数 (率)	515人	(98.66%)
未 受 検 者 数 (率)	7人	(1.34%)
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 死亡 4, 住所・転居先不明 1, 県外からの里帰り 1, 入院加療中 1 </div>		

者数(率)及び要精検者中精検受検者数(率)を示したものである。出生数261,167人に対し初回受検者数266,570人で,受検率は102.06%であった。これは近県の県外者受検や他地域からの里帰り分娩によるものである。

疑陽性による要再検者の受検率は99.35%で,28人(0.65%)の未受検者があり,その内訳は死亡(9),住所・転居先不明(8),里帰り分娩(5)が主な理由であった。またスクリーニング陽性による要精検者の受検率は98.66%で7人(1.34%)の未受検者があり,内訳は死亡(4)が最も多く,他は住所・転居先不明,里帰り分娩,入院加療中(各1)であった。

3) 不備検体及び低体重児検体の処理状況

表4に昭和59～平成8年度の期間中の検体不備による再採血率及び低体重児(生時体重2,000g以下)の再採血率を示す。不備検体数

合計は534件(初回受検者数の約0.22%)で,その内訳は哺乳不良211件,採血後検査センター到着までに8日以上経過したもの205件,血液量不足98件が大部分を占めるが再採血による受検率は100%であった。

一方,低体重児については,生後5～7日の時期に初回検査を行い,結果の通知とともに体重が2,500gに達したとき,または生後1ヶ月を経過したときのいずれか早い時期の再採血を依頼している。表に示すように再採血依頼件数1,726件に対して再採血による再受検数1,159件(67.1%)と好ましい結果ではないが,過去2年間の再受検率には著しい向上が見られた。

4) スクリーニング成績評価の指標

スクリーニング検査の評価については,検査結果と診断による疾患の有無との関係から,敏感度(真の陽性者/罹患者),特異度(真の陰性

表 4 不備検体数及び低体重児検体数と処理状況

年 度		昭和59 ～平成 3	4	5	6	7	8	計
区 分								
不 備 検 体 数		262	24	27	29	91	101	534
内 訳	血 液 量 不 足	73	1	1	7	3	13	98
	哺 乳 不 良	29	22	15	8	67	70	211
	生 後 3 日 目 以 前 の 採 血	2	0	1	1	1	3	8
	採 血 後 8 日 以 上 経 過	155	1	9	10	20	13	205
	濾 紙 汚 染	3	0	0	3	0	1	7
	乾 燥 不 良	0	0	1	0	0	1	2
再 採 血 検 体 数 (再 採 血 率)		262 (100)	24 (100)	27 (100)	29 (100)	91 (100)	101 (100)	534 (100)
低 体 重 児 出 生 数 (2,000 g 未 満)			263	249	287	293	?	?
再 検 依 頼 数		797* (100)	110 (100)	149 (100)	206 (100)	226 (100)	238 (100)	1,726 (100)
再 採 血 検 体 数 (再 採 血 率)		737 (46.8)	67 (60.9)	121 (81.2)	143 (69.4)	220 (97.3)	235 (98.7)	1,159 (67.1)

* 平成元年度までは旧タイプの採血濾紙使用のため、生時体重2,000 g 以上のものが含まれる。

表 5 疾患別検査成績の評価

疾 患 名	敏 感 度	特 異 度	偽 陽 性 度	偽 陰 性 度	陽性反応の中率
フェニルケトン尿症	1.00	0.9999	0.000091	0	9.09%
楓 糖 尿 症	1.00	0.9999	0.000052	0	8.00
ホモシスチン尿症	—	—	—	—	—
*ガラクトース血症	1.00	0.9997	0.00034	0	7.36
副 腎 過 形 成 症	1.00	0.9998	0.00023	0	26.56
ク レ チ ン 症	1.00	0.9993	0.00067	0	27.17

* ガラクトース血症Ⅲ型（エビメレーズ欠損症）

者/非罹患患者）、偽陰性度（偽陰性者/罹患患者）及び偽陽性度（偽陽性者/非罹患患者）などの指標が用いられる¹¹⁾。表5はこれらの指標を用いて、疾患別にスクリーニング検査の評価を試みた結果である。表に示すように、敏感度はいずれも1.00で、特異度も極めて1に近い値を示す。また偽陰性度は0で、これまでに患者の見逃しがなかったことを示す。偽陽性度も極めて0に近く、現行スクリーニングが効率的に行われていることが示された。

陽性反応の中率（真の陽性者/スクリーニング陽性者）は、CAH 及びクレチン症では25%以上の高値を示したが、その他の疾患では10%以

下の低値であった。

5) スクリーニングで発見された患児の精神運動発達

現行のスクリーニングで発見された症例の治療経過ならびに精神運動発達については、表6に示すように、楓糖尿症患児に軽度の遅れが見られるものの、概ね良好な経過が観察された¹²⁾。その中で特に患児発見率の高いクレチン症については、スクリーニングで発見された患児のうち DQ または IQ の判明した36例の平均値は 100.1 ± 6.8 であり、スクリーニング開始前の症例10例の平均値 75.6 ± 15.3 に比べて著明な改善が認められた。また、国立岡山病院で治療を

表6 スクリーニングで発見された患児の精神運動発達

疾 患 名	症 例 (測定時年齢)	DQ / I Q
フェニルケトン尿症	症例A (12歳男)	I Q 94
	症例B (4歳男)	D Q 101
	症例C (2歳女)	D Q 104
楓 糖 尿 症	症例D (7歳)	I Q 90
	症例E (12歳)	I Q 94
ガラクトース血症 III型 (エピメレース欠損症)	6症例 (6歳以上)	I Q 109.5 ± 9.7
ク レ チ ン 症	スクリーニング開始前	10症例
		I Q 75.6 ± 15.3
	スクリーニング開始後	36症例
		D Q または I Q 100.1 ± 6.8

※ 有意差あり (P < 0.01)

受けたクレチン症患児のうち、重症22例の全尺度IQ 97.2 ± 10.4 、軽症14例同 104.5 ± 9.1 であった。

4. 考 察

1) 新生児マス・スクリーニングにおける最近の動向

近い将来、新生児マス・スクリーニングに新たに追加される可能性のある対象疾患として、Wilson 病や家族性高コレステロール血症などがあげられるが、スクリーニング開始時期などになお問題があり実施に至っていない。先進国では治療法が確立されていない場合でも Quality of Life (QOL) の改善に役立つスクリーニングの実施が目立ち、わが国でもデュシェンヌ型筋ジストロフィなどのスクリーニング法が検討されつつある。一方、最近マス・スクリーニングにおいても生命倫理が重要な問題として関心を集め¹³⁾、わが国でもガイドラインの作成が進められている。

検査法については、これまで代謝異常検査の中心的役割を果たしてきたガスリー法¹⁾やペイゲン法^{4,5)}に代わって、マイクロプレートを用いる比色定量法¹⁴⁾や蛍光定量法¹⁵⁾が主流となる趨勢にある。場合によっては遺伝子解析技術^{16,17)}の導入も必要となり、こうした検査技術の向上によって、ますます高レベル、高精度のスクリーニングが要求されるようになりつつある。そうした中で精度管理の問題が重要視されている。

2) スクリーニング成績の評価

先に述べたように、本県におけるスクリーニング対象患者の発見率や異常遺伝子頻度は全国集計結果と大差がなく、これらの結果から地域特性を見出すことは難しい。

スクリーニング成績の評価については、これまでも折に触れ報告してきたところである¹⁸⁻²⁰⁾。本報に示すように、評価のための指標としての敏感度、特異度、偽陽性度、偽陰性度及び陽性反応的中率は良好であり、特に問題はみられない。最も発見率の高いクレチン症では、陽性反応的中率はスクリーニング開始当初の十数%から上昇傾向を示し、最近5年間では平均35%の高率を示している²¹⁾。その原因として、試薬の特異性や感度の向上が考えられる。しかし一方、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ガラクトース血症では7~9%の低率で、特にガラクトース血症では、すべてが治療を要しないと考えられているIII型のみであり、改善の余地がある。

3) Cut off 値と再検率、患者の見逃し

検査結果の判定については厚生省のガイドラインに基準値が示されているが、細部についてはスクリーニング施設ごとに適正な cut-off 値の設定が委ねられている。そのため、疑陽性による要再検率は施設間で大きな差がある。平成3年度の技術部会資料によると、全国スクリーニング施設における疑陽性再検率は、代謝異常検査0.0033~2.953% (平均0.57%) クレチン症検査(キットごとの平均)1.16~1.56%, CAH

検査 0～1.5% (過半数の施設が 0.2～0.6%) であった。これらの結果と表 1 に示す本県の結果とを比較すると、本県の 20 年間の疑陽性再検査率は代謝異常検査の 0.69%, クレチン症検査 0.82%, CAH 検査 0.20% で、ほぼ全国平均に近い値である。

患者の見逃しの有無については、毎年 1 回、小児慢性特定疾患認定患者名簿の調査を実施している。その結果、平成 4 年度末までに TSH の上昇を伴わない非原発性クレチン症 1 例が後に明らかになったが、TSH 測定のみによる現行スクリーニング法では、このような症例の見逃しは避けることができない。

そのほか、初回検査で TSH 値が cut-off 値以下でありながら上位 3% タイル値で辛うじて見逃しを免れたクレチン症¹⁹⁾や、初回検査時 TSH 正常であったが、低体重児であったため再検査で発見された TSH 遅発上昇型クレチン症の例²¹⁾があげられる。これらの結果は、測定値の判定には % タイルの併用が有効であり、また低体重児では必ず再検査を受けることが重要であることを示唆している。上記のような原因によるクレチン症の見逃し例は猪股ら²²⁾の報告によって実態が示されている。

4) 要再検者及び要精検者と受検率

表 3 に示すように、過去 13 年間の疑陽性による要再検者中 28 人の未受検者があり、そのうち住所・転居先不明の 8 人については再受検の確認が得られていない。要精検者についても同様である。これらの児は初回受検者に比べてスクリーニング対象患児である確率が高いと考えられ、新生児マス・スクリーニング事業本来の目的からも、連絡・指導の徹底が必要と考える。

不備検体数は初回受検者数の 0.22% であるが、再検査実施率(回収率)は 100% と良好である。一方低体重児については、再採血依頼通知の際に採血濾紙を送付することによる再採血率の改善が著しい。

5) 患者のフォローアップ

本県のスクリーニング事業で発見された患者の約 80% は国立岡山病院でフォローアップされており、その概要は表 6 に示すとおりである。この中でクレチン症については、既に述べたように重症群では早期治療開始(日齢 14.5 ±

1.9 日)にもかかわらず、軽症群(治療開始日齢 28.8 ± 4.6 日)に比べて全尺度 IQ が有意に低値を示した。このことは、胎児期より生後 2 週間までの甲状腺機能低下状態がクレチン症の知能予後に影響していることを示唆する²³⁾。この点に関しフィンランドのスクリーニングでは、臍帯血 TSH の測定が行われる²⁴⁾ため患児の治療開始日齢は平均 6.2 日であり、長期知能予後の結果が期待される。

他の治療機関における治療経過や知能予後については、必ずしも状況が十分把握されているとはいえない。したがってこの事業を高精度かつ効果的に進めるためには採血機関、スクリーニングセンター、精密検査・治療機関及び行政機関の緊密なネットワークシステムの強化が望まれる。同じ目的で厚生省による保健医療情報システム等との連絡も有効と考えられる。

6) データ処理の自動化

新生児マス・スクリーニングでは、検体の受付から検査成績発送までの過程で人手に負うところが極めて多い。これら一連の作業工程の中で、データ処理のシステム化は事務処理の簡素化と迅速化、ケアレスミスの防止のみならず、データの解析・利用・管理ならびに患者のフォローアップの上からも不可欠な情勢下であり、その適切な対応は本県における課題の一つであった。そこでこの問題解決のため、既存の管理システムのデータをテキストデータに変換した後データベース化する方法により独自のシステムを開発した²⁵⁾。その結果、独自の集計や事務処理だけでなく、行政機関及び医療機関とのパソコン通信、FAX 通信等により安価で迅速かつ確実な結果報告も実現可能となり、有効な活用が期待されている。

7) 精度管理

新生児マス・スクリーニングにおける精度管理は、いまや世界的規模の課題として検討されつつある。国内においても全国共通の標準的な内部精度管理システムに関するガイドラインの作成が進められている。本県でもそうした動向に沿って試案²¹⁾を作成したが、現在部分的な試行の段階であり、今後に残された課題の一つである。

本論文の要旨は、平成9年9月、第25回日本マス・スクリーニング学会（東京都）で報告した。

文 献

- 1) Guthrie, R., Susi, A.: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infant, *Pediatrics*, 32, 338—342, 1963.
- 2) 和田 洋, 井上豊治, 兼松誠子: アミノ酸分析計による血液濾紙を用いた代謝異常スクリーニング法の検討, 岡山県保健年報, 8, 211—216, 1984.
- 3) Beutler, E., Baluda, M. C.: A simple spot screening test for galactosemia, *J. Clin. Med.*, 68, 137—141, 1966.
- 4) Paigen, K., Pacholec, F., Levy, H. L.: A new method of screening for inherited disorder of galactose metabolism, *J. Lab. Clin. Med.*, 99, 895—907, 1982.
- 5) 吉田篤子, 田所雄次, 嶋 恭子, 大矢栄子, 石井澄和: ペイゲン-ファージ法の改良, 代謝異常スクリーニング研究会会報, 4, 121—123, 1979.
- 6) Fujimura, Y., Kawamura, M., Naruse, H.: Simultaneous quantitative estimation of galactose-1-phosphate and galactose in blood for the diagnosis of galactosemia, *Tohoku J. Exp. Med.*, 137, 289—295, 1982.
- 7) Misumi, H., Wada, H., Kawakami, M., Ninomiya, H., Sueishi, T., Ichiba, Y., Shomori, T.: Detection of UDP galactose-4-epimerase deficiency in a galactosemia screening program, *Clin. Chim. Acta*, 116, 101—105, 1981.
- 8) Lovgren, T., Hemmila, I., Petterson, K., Halonen, P.: Time-resolved fluorometry in immunoassay, In *Alternative immunoassay*, Collins, W. P. ed., John Wiley & Sons, 203, 1985.
- 9) Suzuki, N., Yokota, M., Shirane, H.: Enzyme immunoassay of TSH for neonatal screening, In *Advances in Neonatal Screening*, Therrill, B. L. Jr. ed., Elsevier Science, 1987.
- 10) Maeda, M., Arakawa, H., Tsuji, A., Yamaguchi, Y., Isozaki, A., Takahashi, T., Haruki, E.: Enzyme-linked immunosolvent assay for 17α -hydroxyprogesterone in dried blood spotted on filter paper, *Clin. Chem.*, 33, 761—764, 1987.
- 11) 土屋健三郎編: 疫学入門, 第2版, 医学書院, 46, 1984.
- 12) 市場洋三: 岡山県の新生児マス・スクリーニングの現況, 産婦人科治療, 65, 536—539, 1993.
- 13) 松田一郎: 新生児マス・スクリーニングの生命倫理, 日本マス・スクリーニング学会誌, 5 (3), 7—12, 1995.
- 14) Naruse, H., Ohashi, H., Watanabe, N., Tsuji, A., Maeda, M., Nakamura, K., Fujii, T., Yamaguchi, A., Matsumoto, M., Shibata, M.: New screening methods using colorimetric microplate system for PKU, maple syrup urine disease and galactosemia, In *Neonatal Screening in the Nineties*, Wilken, B. and Webster, D. eds., The Kelvin Press, 59—60, 1991.
- 15) Fujimoto, A., Oura, T.: Use of a transfer plate with supporting frame for increased accuracy and efficiency in fluorometric microplate for mass screening, *Screening*, 4, 165—169, 1995.
- 16) Woo, S. L. C., Lidsky, A. S., Guttler, F., Chandra, T., Robson, K. J. H.: Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria, *Nature*, 306, 151—155, 1983.
- 17) 三上 篤, 山口昭弘, 福士 勝, 佐藤泰昌, 菊地由生子, 田島敏広, 藤枝憲二: 迅速 DNA 診断法を用いた点変異検索による21-水酸化酵素欠損症の発生頻度, 日本マス・スクリーニング学会誌, 6 (2), 55, 1996.
- 18) 井上豊治, 小野 質, 上田千春, 市場洋三, 森忠繁: 岡山県における新生児マス・スクリーニングの現況とその評価, 日本マス・スクリーニング学会誌, 1 (1), 19—27, 1991.
- 19) Inoue, B., Hata, M., Ono, T., Ueda, C., Mori, T., Ichiba, Y.: Results and evaluation of 12 years of newborn screening for congenital hypothyroidism in Japan's Okayama district, *Screening*, 1 (3), 203—209, 1992.
- 20) 井上豊治, 市場洋三, 小林正和, 林 隆義, 森忠繁: 岡山県における先天性副腎過形成症スクリーニングの成績評価, 日本マス・スクリーニング学会誌, 5 (3), 33—40, 1995.
- 21) 井上豊治, 林 隆義, 小林正和, 市場洋三, 森忠繁: 岡山県におけるクレチン症スクリーニングの精度管理, 日本マス・スクリーニング学会誌, 5 (1), 35—46, 1995.
- 22) 猪股弘明, 中島博徳: マス・スクリーニングで発見されなかったクレチン症の全国調査, 日本マス・スクリーニング学会誌, 2 (2), 116—117,

- 1992.
- 23) Rovet, J., Ehrlich, R., Sorbara, D.: Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism, *J. Pediatr.*, 110, 700—704, 1987.
- 24) Virtanen, M., Pikkarainen, J., Pitkanen, L.: Cord serum-An alternative in screening for congenital hypothyroidism, 8th International Neonatal Screening Symposium Abstracts, Poster 28, Blue Mountain, 1991.
- 25) 林 隆義, 小川 登, 小林正和, 熊城一男, 森忠繁: 岡山県におけるマス・スクリーニングデータ処理システムの導入, *日本マス・スクリーニング学会誌*, 6 (2), 85, 1996.

